Dr Madani k Mat parasitologie-mycologie
Cours 3eme année MEDECINE

LES TRYPANOSOMOSES

Année 2016-2017

TRYPANOSOMOSES HUMAINES

- Anthropozoonoses dues à des protozoaires flagellés sanguicoles +/- tissulaires

-famille des Trypanosomatidae

-transmis à homme et animaux par arthropode vecteur hématophage.

2 groupes de trypanosomes en fonction de leur évolution chez le vecteur:

- salivaria:

évolution dans l'estomac de l'insecte

puis localisation dans les glandes salivaires et la trompe de l'insecte



la piqûre est donc contaminante

trypanosomes Africains

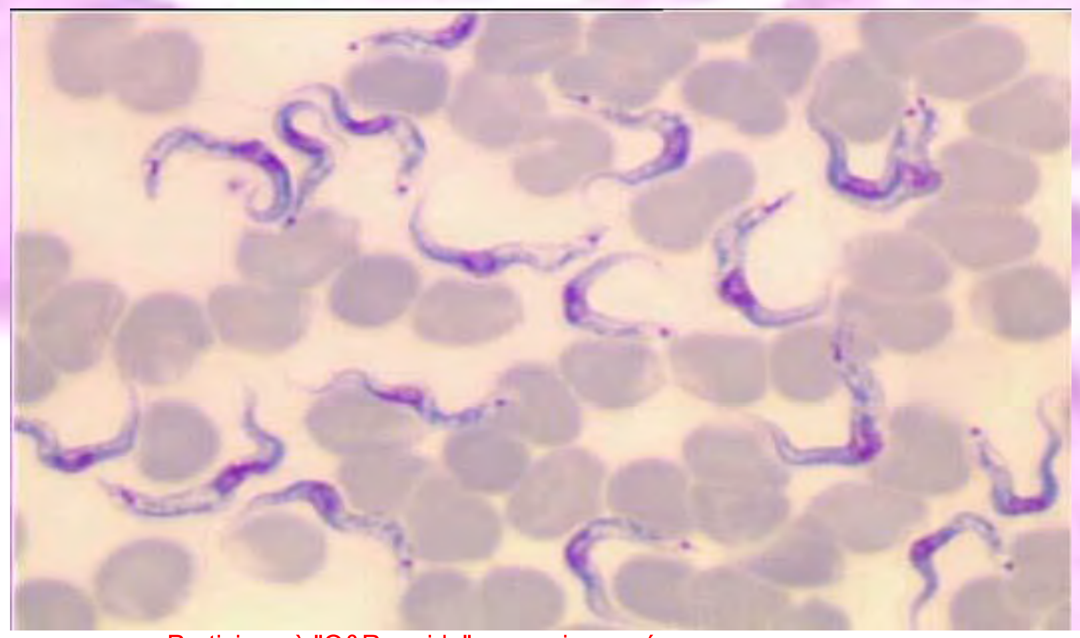
- stercoraria:

évolution jusqu'à l'intestin postérieur de l'insecte

⟹ les déjections sont contaminantes

trypanosome Sud Américain

trypanosomoses africaines
ou
La maladie du sommeil



Définition

La Trypanosomose Humaine Africaine (THA)

ou Maladie du Sommeil

- Anthropozoonose
- dut à *Trypanosoma*
- à transmission vectorielle.
- par la piqûre d'une mouche du genre ***Glossina*** (mouche tsé-tsé)
- strictement africaine(**Afrique subsaharienne)**.

Le parasite

E/ Protozoaires

C/ Flagellés sanguicoles et tissulaires

O/ Kinetoplastidea

F/ Trypanosomatidae

G/ *Trypanosoma*

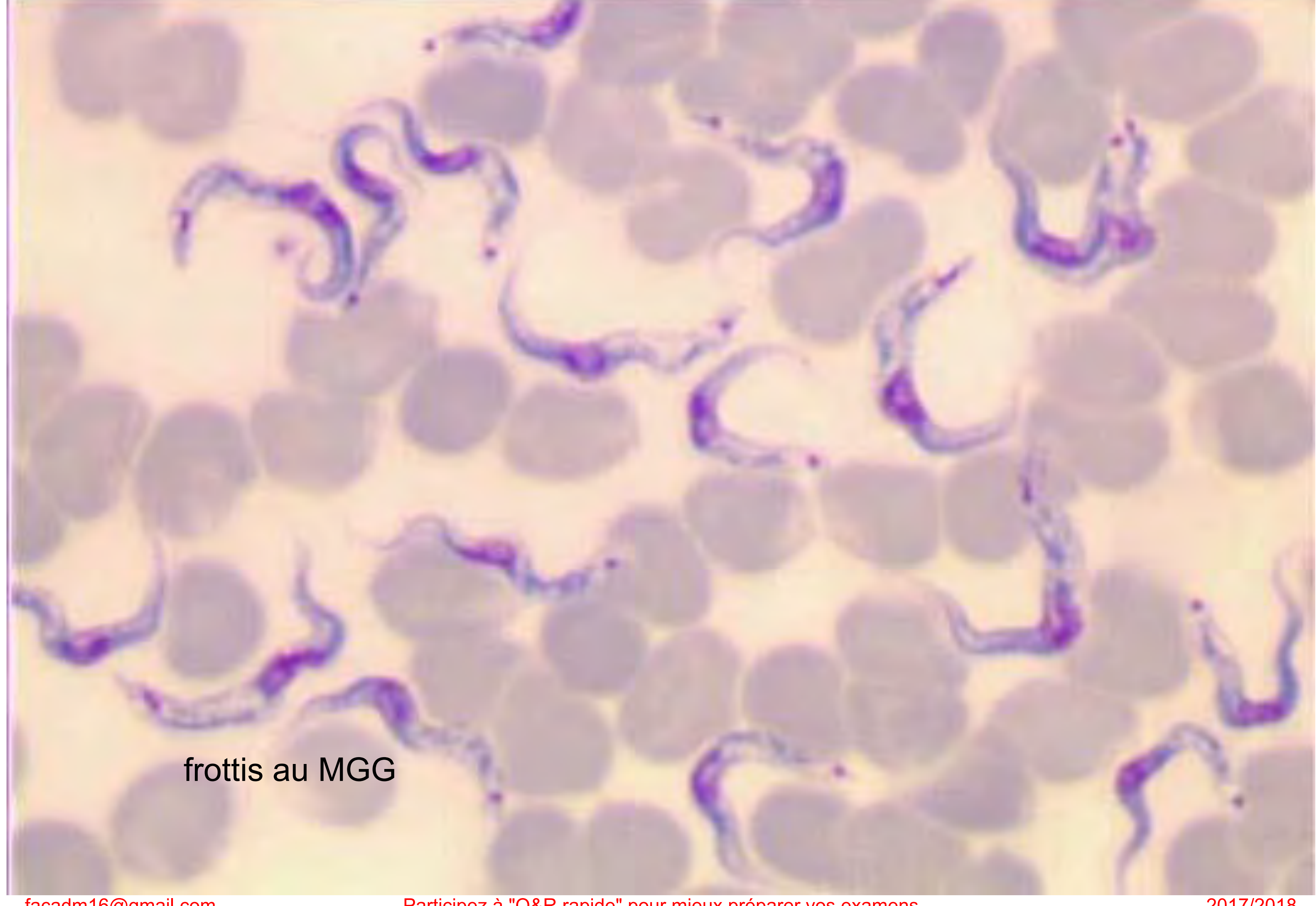
Esp/ brucei

2s/ espèces indifférenciables morphogiquement:

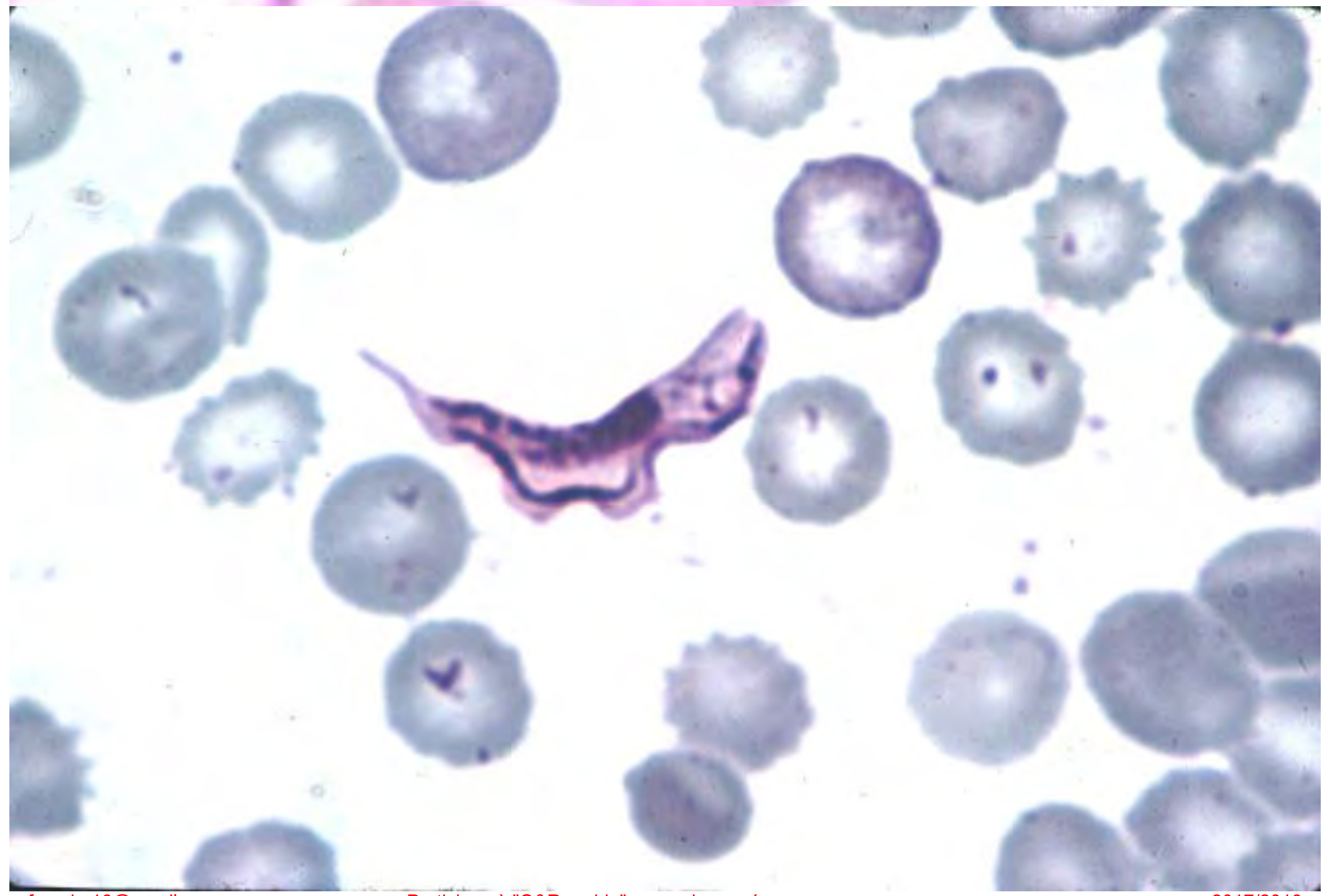
gambiense,

rhodesiense

Morphologie

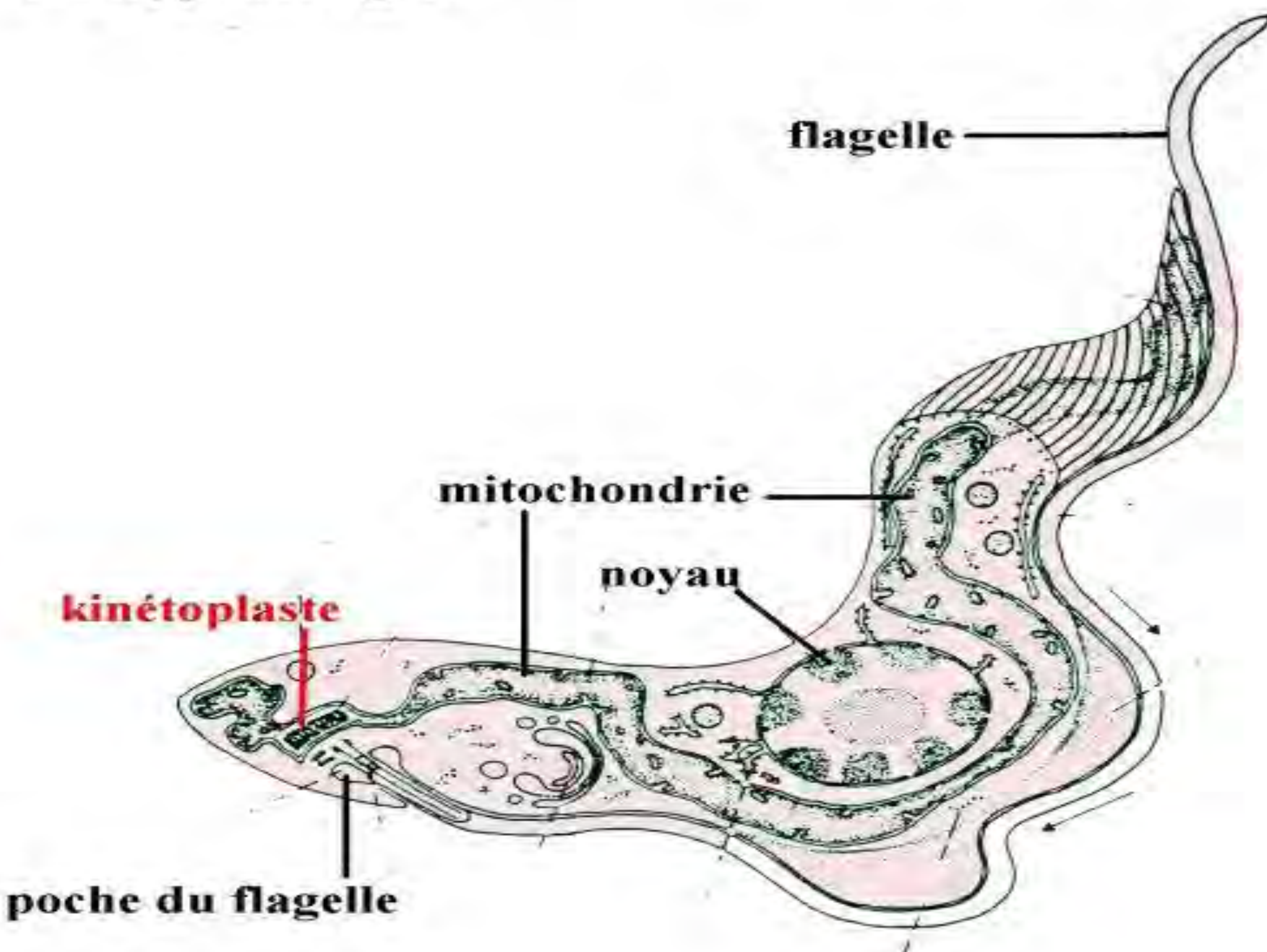


Trypomastigotes court ou trapue



Trypanosoma sp.

forme trypomastigote **(microscopie électronique**



Chez le vecteur et en milieu de culture



Forme Epimastigote

Forme trypomastigote metacyclique infectante

Elle ressemble au trypomastigote forme longue, sans flagelle libre, de 25 à 40um de long.

T. b. gambiense et ***T. b. rhodesiense*** sont indistinguables morphologiquement.

Des techniques de PCR permettent de les différencier.

Le vecteur: la glossine (22 espèces)
« Mouche Tsé-Tsé »

Diptère de grande taille (6 à 13mm de long)

Brachyptère

Hématophage : mâle et femelle

Repas sanguin de jour

Trompe à l'horizontale même au repos

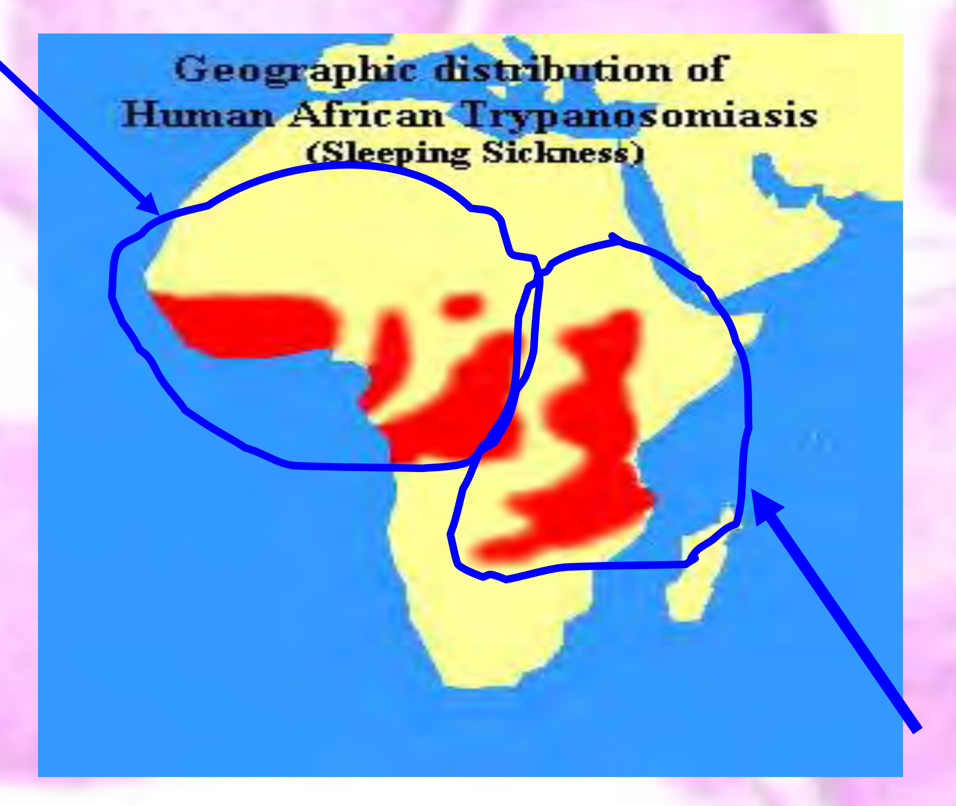


Deux ailes superposées (paire de ciseau)



dans la zone Afrique de l'Ouest et Centrale: glossines du groupe *G. palpalis,* vivent *dans les galeries forestières* **(*Glossina tachinoide, G. palpalis, G. fuscipes*** *et dans la forêt pour les deux dernières (hygrophile)*, sont surtout anthropophiles, transmettent *T. (b) gambiense*, **R de P**: homme

les glossines sont des mouches strictement africaines (entre 15° latitude Nord et 30° latitude Sud), exigent chaleur (25 - 30 °C) humidité et ombre (arbres et fourrés) ==> maladie du sommeil strictement trouvée en Afrique intertropicale



dans la zone Afrique de l'Est: glossines du groupe ***G. morsitans, , G. pallidipes,*** vivent en savane (arbustes et hautes herbes, gibier abondant), sont surtout zoophiles, transmettent *T. (b) rhodesiense,* **R de P**: homme et animaux sauvages et domestiques

Rq: transmission congénitale humaine possible mais rare, transmissions transfusionnelle ou par allaitement également possibles

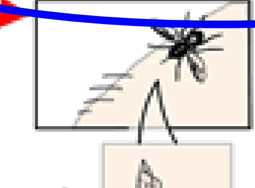
Rq: Trypanosomose du bétail due à *T. (b) brucei*, dans les mêmes zones ==> mort de 3 millions de bovins annuellement. Gros pb vétérinaire !!!

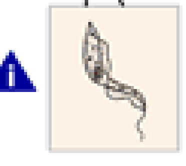
Cycle évolutif

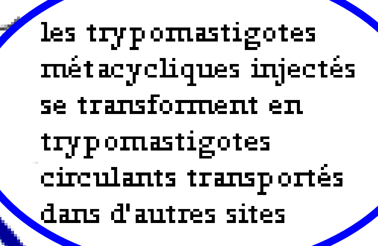


Etape humaine

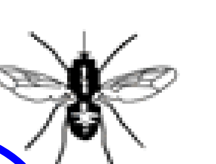
La mouche tsé prends un repas de sang (injection de trypomastigotes métacycliques)







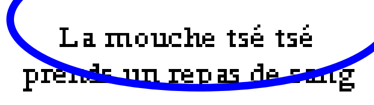
Les épimastigotes se multiplient dans les glandes salivaires et se transforment en promastigotes métacycliques.



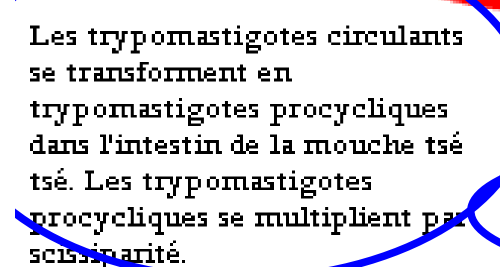


Les trypomastigotes se multiplient par scissiparité dans différents fluides biologiques, sang, lymphe, LCR

Les trypomastigotes procycliques quittent l'intestin et se transforment en épimastigotes







Ingestion de trypomastigotes circulants

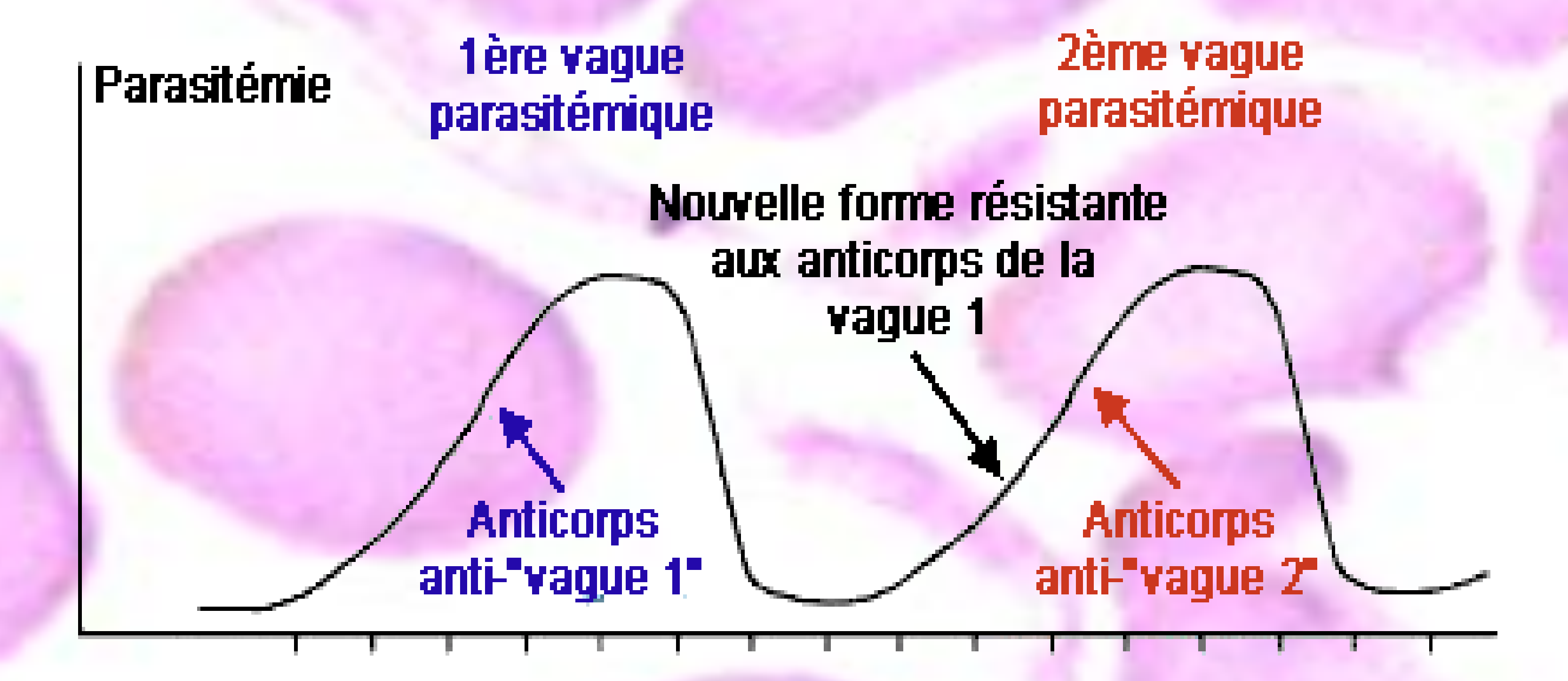
i = Etape infectieuse

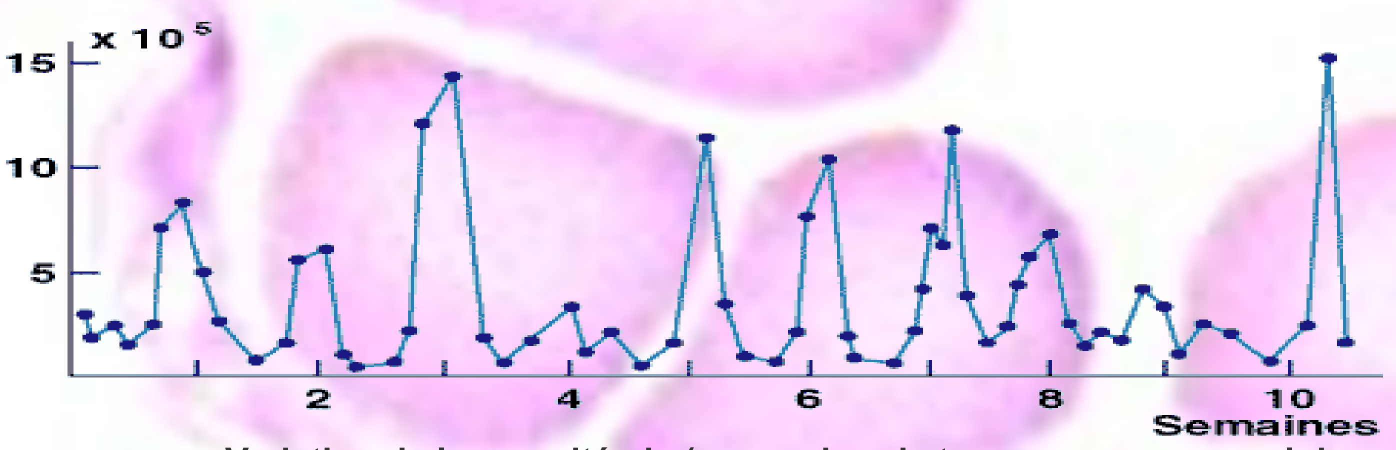
d = Etape diagnostique



Réponse immunitaire

Dans le sang, les trypanosomes se multiplient selon un rythme déterminé par la **réponse humorale** de l'hôte, aboutissant ainsi à des vagues parasitémiques.





Variation de la parasitémie (en nombre de trypanosomes par ml de sang).

- A chaque vague parasitémique correspond ce qu'on appelle un variant antigénique.

- Entre chaque vague, les parasites peuvent être indécelables par les techniques de diagnostic courantes .

- Le test le plus employé pour le dépistage de la THA est le Card Agglutination Test for Trypanosomiasis (CATT). Il est fabriqué à partir d'un variant antigénique commun à la presque totalité des foyers et présent au début de la maladie (il est souvent le variant de la "première " vague parasitémique) ce qui permet des dépistages précoces . On l'appelle le variant LiTat 1.3 .

Clinique

chancre d'inoculation ou trypanome: macule puis furoncle sans tête avec adénopathie satellite.

régressive en 3 semaines et l'ensemble (inaperçu) ou évolution plusieurs mois.





b) La phase lymphatico-sanguine ou phase d'invasion

Signes fonctionnels

- céphalées vespérales.
- *placards en carte de géographie érythémateux ,polycycliques, fugaces et prurigineux* ou ***trypanides***

• les ***oe***… , ou simplem…

-les ***sig***… la conduct…

+parfois … **lique** surtout … dification du rythme … ppétit, du comportemen…



oedèmes de la face

Signes généraux

La *fièvre* est *désarticulée ou intermittente* au début puis constante.

Signes physiques

- **L'hépato-splénomégalie est inconstante et modérée, les *adénopathies* surtout occipitales.**
- **A ce stade, l'examen neurologique est négatif mais doit rechercher 3 possibles signes: les *réflexes palmo-mental, chéiro-oral ou l'exagération du réflexe de menace*.**

c) La phase cérébrale:

- signes neuropsychiques
- Troubles du sommeil avec *insomnie nocturne et hypersomnie diurne, avec insensibilité à tout*
- Troubles psychiques avec *confusion, bouffées délirantes et dépression*
- Troubles sensitifs de la *sensibilité profonde (classique signe de Kérandel: douleur lors du mouvement pour tourner une clé) avec dysesthésies*
- Troubles moteurs ,typiquement *extrapyramidaux* ,
- altération de l'état général
- à terme à la cachexie terminale et décès;

Ces 3 phases peuvent *s'étaler sur des années* ou, au contraire *se télescoper sur quelques mois* .Quand il s'agit de trypanosomose *T rhodesiense* ,l'évolution est toujours subaiguë voire aiguë .*La mort survient dans un tableau de cachexie fébrile avec démence .*

- La **phase lymphatico-sanguine** est due au *parasite* lui-même avec *tolérance immunitaire*

- La **phase cérébrale** correspond à la *rupture de l'équilibre immunitaire* avec *auto-immunisation et fabrication d'anticorps anticellules spécifiques*.

Le diagnostic biologique

A la phase lymphatico-sanguine

* **Les éléments de suspicion**

FNS : *anémie ,une lymphocytose avec plasmocytose*.

VS ↗ *hypergglobulinémie M*.

* **Le diagnostic de certitude**

IFI ++++

isolement du parasite à la ponction ganglionnaire ou dans le sang par *goutte épaisse* ,ou une autre *technique d'enrichissement* .

La *culture* ou l'*inoculation à la souris* sont possibles.

Le diagnostic biologique

la phase cérébrale

•LCR - clair

- hypertendu,
- *20à 500 lymphocytes/mm3(plasmocytose*.)
- L'hyperprotéinorachie (*hyperIgM>10%)*+++++

*L'isolement du parasite

LCR et *sang*.

Diagnostic: *T.b.gambiense*

- **Dépistage:**
- sérologique (CATT)
- palpation ganglions cervicaux
- **Confirmation diagnostique:**
  - ponction ganglionnaire : examen microscopique
  - recherche des trypanosomes dans le sang
- **Détermination du stade: examen du LCR (PL)**
  - recherche de trypanosomes (centrifugation)
  - comptage des globules blancs (> 5/mm3= stade 2)
  - dosage des IgM(élevés = stade 2)
  - cellules de Mott(plasmocytes spumeux)

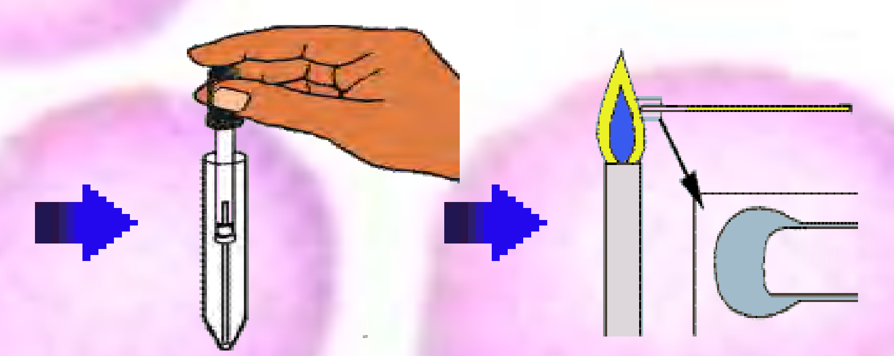
Diagnostic: *T.b.rhodesiense*

Idem *T. b. gambiense sauf*

- Il n' existe pas de test sérologique fiable
- Le diagnostic parasitologique++++(+++ parasites circulants dans le sang)
- Les trypanosomes+++ chancre d'inoculation, chez ~ 50% des patients (ponction, biopsie);
- Culture par inoculation souris, rats (sang, LCR, fluide ganglion) possible

Recherche des trypanosomes

LCR



- concentrer le LCR, soit par:

▪ simple centrifugation, dans un tube à hémolyse qu'on fait tourner 10 minutes à 2000 tours/mn et dont on lit le culot entre lame et lamelle ;

▪double centrifugation. Après avoir vidé de son liquide le tube à hémolyse ayant servi à faire la première centrifugation, on remet le culot en suspension dans le liquide avec un tube capillaire à microhématocrite on aspire ce liquide.

On bouche une extrémité du tube en la scellant à la flamme et on centrifuge à très grande vitesse, sur une centrifugeuse à hématocrite,pendant une minute.

➢On examine ensuite, à faible grossissement (de préférence 200x ou 250x) l'extrémité bouchée du tube après avoir placé celle-ci sous une lamelle et avoir introduit de l'eau entre lame et lamelle:

Si les trypanosomes sont présents et que l'examen a été fait immédiatement après le prélèvement, ils se repèrent facilement par leurs mouvements dans le liquide.

Si la recherche de trypanosomes se fait simultanément sur plusieurs malades, il faut prendre soin de marquer les tubes capillaires:

Numération cellulaire

On ne compte que les cellules nucléées (granulocytes, lymphocytes, cellules de Mott caractéristiques de la maladie du sommeil) en éliminant les hématies.



Cellule de Mott

Le pronostic

Le pronostic dépend essentiellement de la *précocité* du diagnostic amenant un traitement rapide.

Dans le cas contraire, le décès est inéluctable.

L'isolement de trypanosomose *rhodesiense* est de mauvais pronostic ,annonçant souvent un tableau clinique complet dans un délai bref, une évolution rapide sur *4 à 8 semaines*

traitement



a) A la phase lymphatico-sanguine

T. b. gambiense :


l'iséthionate de Pentamidine (PENTACARINAT®).

T. b. rhodesiense:

la suramine sodique (MORANYL®)

b) A la phase cérébrale

dérivé de l'arsenic le Mélarsorpol (ARSOBAL®), qui passe la barrière méningo-encéphalique, est très efficace. Sa toxicité est considérable (environ 5% d'encéphalopathie arsenicale, le plus souvent mortelle).

pour les échecs au traitement par l'Arsobal : Le difluorométhyl-ornithine (DFMO) (EFLORNITHINE®) est d'utilisation délicate sur le terrain. Il est inactif sur *T. b. rhodesiense.*

traitement

b) A la phase cérébrale

-exclusion des patients en mauvais état général

-préparation du malade par une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur pour éviter les encéphalites, les unes réactionnelles et imposant l'arrêt du traitement, les autres gravissimes à type d'encéphalites hémorragiques mortelles

-3,6mg/kg/IV sans dépasser 200 mg par voie intra-veineuse très lente ,par séries de 3 jours à renouveler selon la cytologie du liquide cephalo-rachidien .La dose maximale est de 1620 mg.

-

La guérison ne peut pas être affirmée avant 3 ans de surveillance post-thérapeutique.

prophylaxie générale

- **dépistage sur le terrain et traitement des malade, pas de traitement de masse (La chimioprophylaxie par pentamidine est inefficace et rend frustre la symptomatologie possible**
- **impossibilité d'action sur le R de P animal**
- **lutte contre les glossines: utilisation d'insecticides, débroussaillage autour des habitations, piégeage préconisé (attractif visuel bleu + attractif odorant + deltaméthrine)**

prophylaxie individuelle:

port de vêtements clairs pour éloigner les glossines

pas de chimioprophylaxie à l'heure actuelle

pas de vaccination (antigènes variables des trypanosomes)

La lutte contre les vecteurs

la lutte écologique (éviter les contacts avec les glossines, destruction des gîtes, utilisation de pièges

la lutte biologique (utilisation des parasites naturels, lâcher de mâles stériles).

la lutte intégrée consiste à utiliser ces différentes méthodes en combinaison ou en succession, en adaptant la stratégie à chaque situation particulière.

A noter que l'utilisation de pièges ou d'écrans imprégnés d'insecticides non seulement limite la pollution par les pesticides, mais est aussi à la portée des communautés villageoises, donc durable.



Collecte d'une goutte de sang à l'extrémité du doigt pour des examens parasitologiques et sérologiques.



Remplissage d'un tube capillaire avec le sang collecté à l'extrémité d'un doigt et centrifugation du tube. Les parasites sont concentrés à l'interface plasma-globules et donc plus facilement décelables.



- Lame microscopique avec un tube capillaire centrifugé pour examen direct des parasites à l'interface plasma –globules.

Le diagnostic de la maladie du sommeil chez l'homme est réalisé à l'aide d'examens parasitologiques et/ou sérologiques, car les symptômes sont atypiques.



- Palpation du cou à la recherche de ganglions (inflammation des nœuds lymphatiques), symptôme assez souvent présent en première phase de la maladie



- Examen direct entre lame et lamelle de suc ganglionnaire à la recherche du parasite. L'individu ponctionné est assis à côté des microscopistes en attendant le résultat.



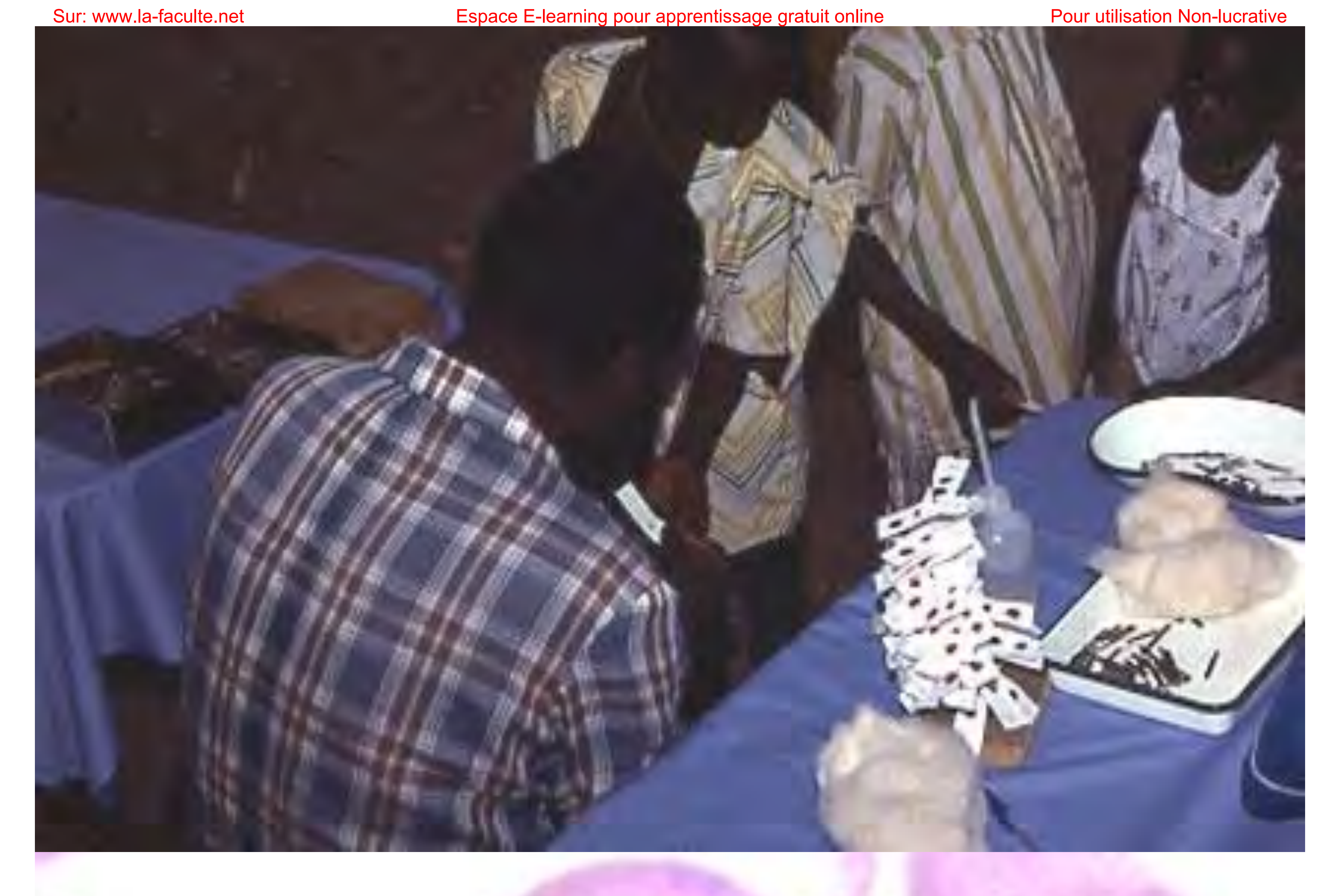
Ponction ganglionnaire chez un enfant. Le suc ganglionnaire sera examiné au microscope à la recherche du parasite.



Ponction lombaire pratiquée sous un manguier. Les parasites seront recherchés dans le liquide céphalorachidien, ce qui signe la seconde phase de la maladie. Le dosage de l'albumine et la recherche de cellules seront aussi réalisés dans ce liquide.



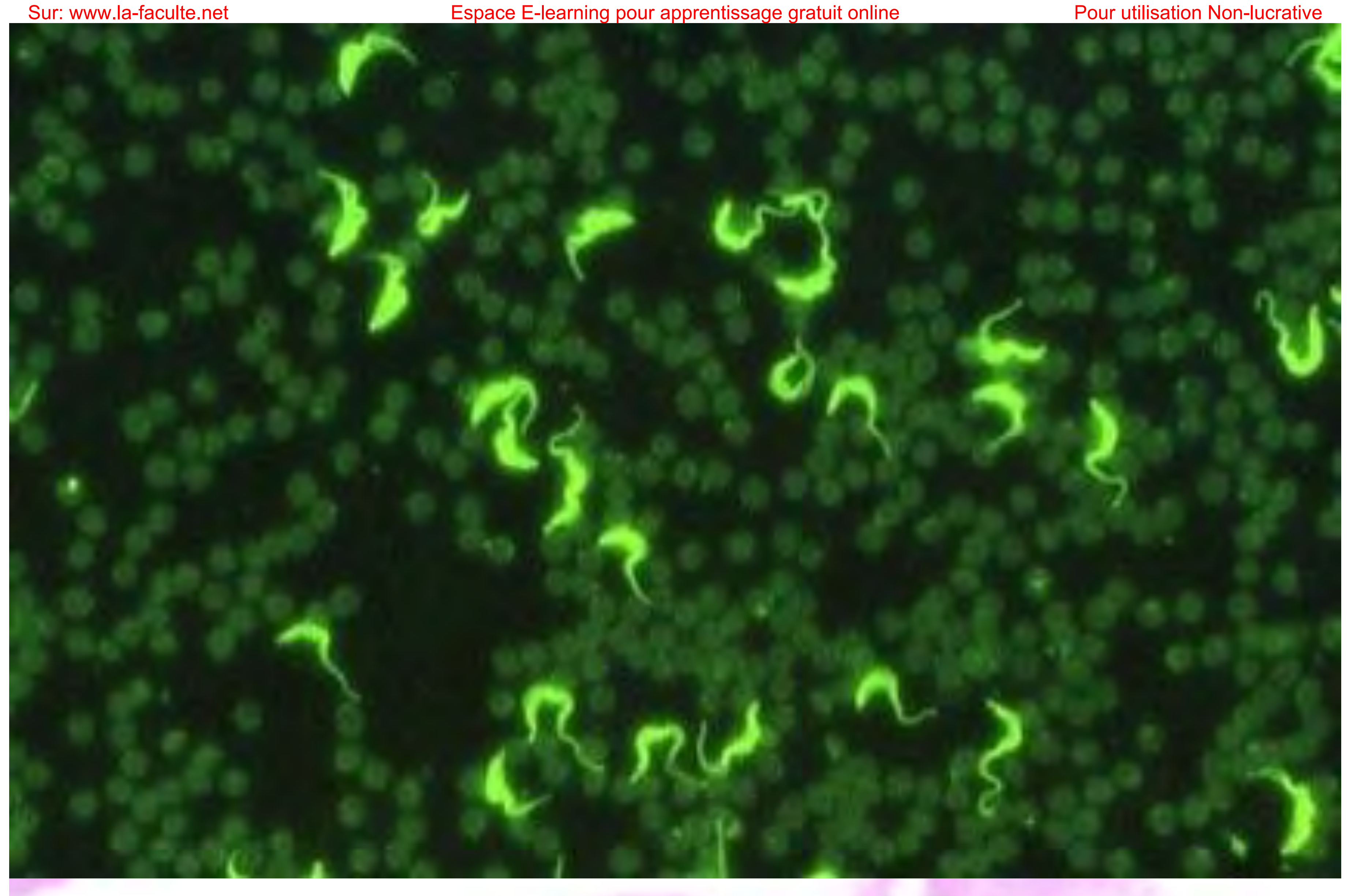
Rassemblement des habitants d'un village pour le dépistage de la maladie du sommeil.



Collecte de sang à l'extrémité d'un doigt pour des tests immunologiques (immunofluorescence indirecte).



-Examen des lames d'immunofluorescence indirecte à l'aide d'un microscope équipé (lumière bleue et filtres spécifiques).



Résultat d'un test positif en immunofluorescence indirecte. Les trypanosomes (souche entretenue au laboratoire) sont fluorescents car le sérum déposé sur la lame contenait des anticorps spécifiques.



Pulvérisation d'insecticides autrefois réalisée dans les gîtes à glossines au sein des foyers de maladie du sommeil. Méthode abandonnée en raison des risques environnementaux liés à l'épandage de pesticides.



Épandage d'insecticides par hélicoptères pour couvrir rapidement de grandes surfaces (galeries forestières) lors d'épidémie de maladie du sommeil. Méthode également abandonnée en raison du coût et des risques environnementaux.



Piège biconique pour la recherche et la lutte contre les glossines, mis au point par des chercheurs de l'IRD.

Conclusion

-La trypanosomose est constamment **mortelle** en l'absence de traitement

-La transmission s'effectue par piqûre de **glossines** (mouches tsé-tsé)

-L'incubation dure de quelques semaines à plusieurs années.

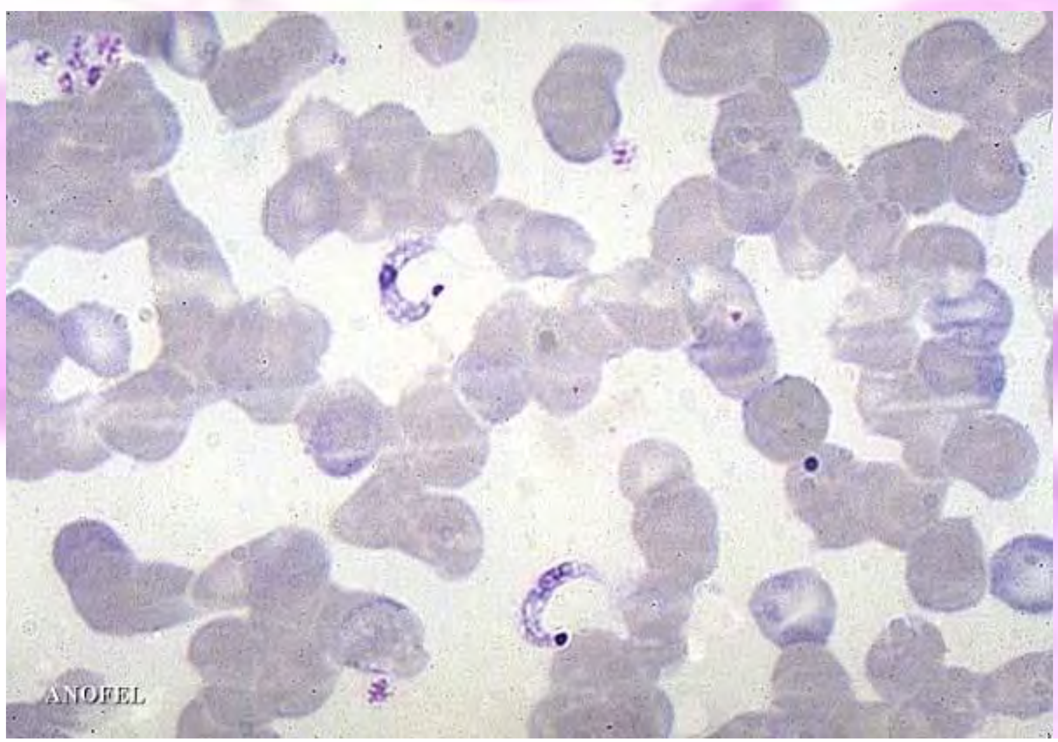
-La clinique se résume à une leuco-encéphalite mortelle

-La trypanosomose se caractérise par la synthèse massive d'IgM dans le sang et le LCR

-Le diagnostic repose sur la mise en évidence du protozoaire dans le sang, le suc ganglionnaire ou le LCR

-Le traitement arsénical comporte un risque de **décès iatrogène**

trypanosomose américaine
ou
La maladie de Chagas



Introduction.

- **La Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas ((Carlos Chagas, 1909) sévit dans le Continent américain entre les parallèles 35° nord et 43,5° sud.**
- **80 millions de sujets sont à risque (le ¼ de l'Amérique latine, 18 millions sont touchés, dont plus de 25% au Brésil.**
- **La maladie a émergé en Guyane française.**
- **Il y a 100 000 cas aux USA dans la population immigrée hispanique.**
- **La mortalité est de 50 000 cas par an.**
- **C'est un problème de santé publique,**
- **la 4e maladie transmise en Amérique latine.**
- **Les migrations de populations latino-américaines vers d'autres continents font que la maladie de Chagas peut être actuellement rencontrée partout dans le monde.**

Maladie de Chagas

- 18 millions de malades (aigus, latents, chroniques)
- 120 millions de personnes exposées
- Déjections du vecteur : peau ou aliments

- Congénital
- Don du sang & don d'organes

Maladie de Chagas strictement trouvée en Amérique Centrale et du Sud

Dans les zones de forte endémie, la prévalence estimée par les tests sérologiques atteint 20 à 30 % (70 % dans le "Chaco paraguayen"),

les zones de plus forte endémie sont situées au Mexique, Venezuela, Brésil et Paraguay endémie rurale ou péri-urbaine (conditions socio-économiques)



Maladie de Chagas en Amérique latine (A : zones d'endémie)

Le parasite

- stercoraria:

E/Protozoaire

C/Flagellés sanguicoles et tissulaire

O/Kinetoplastidea

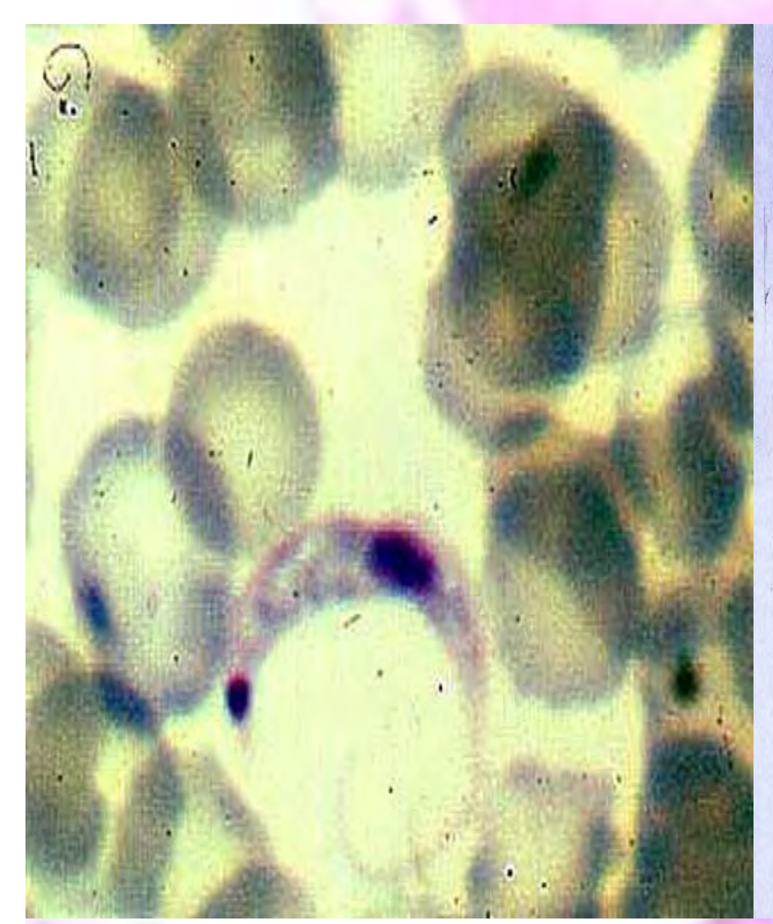
F/ Trypanosomatidae

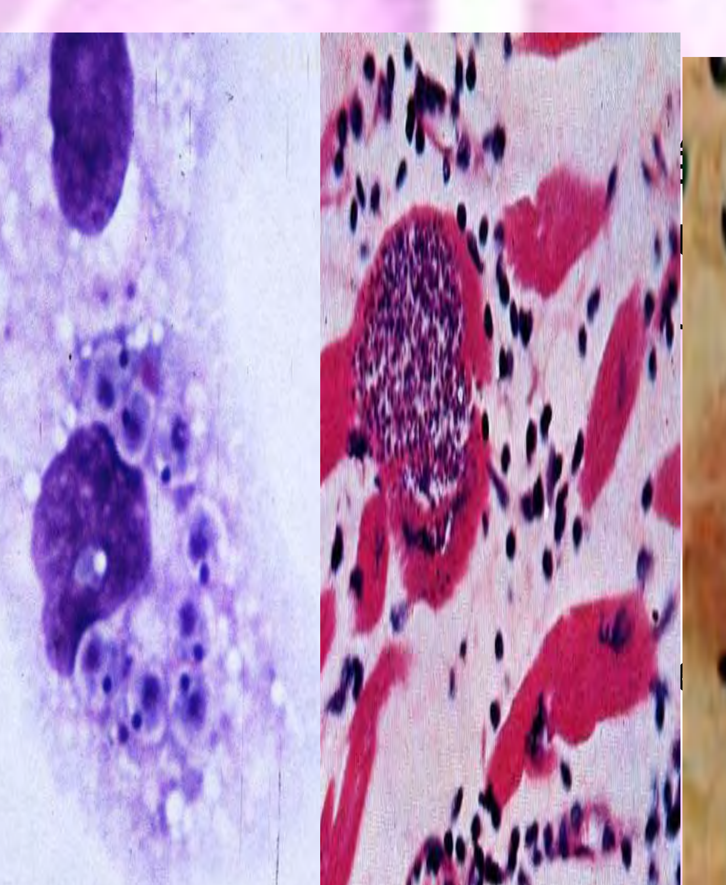
Genre /*Trypanosoma*

E/ *cruzi*

Morphologie:

- **Formes trypomastigote (exocellulaire) et forme amastigote (endocellulaire) chez HD vertébré**





Amastigotes dans macrophages

Amastigotes dans muscle cardiaque

Formes épimastigote chez HI insecte et en culture:

forme allongée 15 à 20 µm, noyau central, kinétoplaste proche du noyau, membrane ondulante longeant le corps à partir du noyau et flagelle libre à partir de l'extrémité antérieure



Epimastigotes chez insecte

K N F

Figure : Représentation schématique des stades de *Trypanosoma cruzi*
(K : kinétoplaste, F : flagelle et N : noyau

Insect
Non-adaptive immunity

Vertebrate
Adaptive immunity

Epimastigote

Metacyclic trypomastigote

Amastigote

Blood trypomastigote

35–50 kDa mucins

60–200 kDa mucins

Variable region

Glycans

Core

GPI

Invariant mucins
TcSMUG family
Group S

Invariant mucins?
TcSMUG family?

Variable mucins
TcMUC family
Group I > Group II

Variable mucins
TcMUC family
Group II > Group I

Nature Reviews | Microbiology

Cycle évolutif:

cycle indirect, parasite hétéroxène

HD : homme, et nombreuses espèces animales sauvages (opossum,tatou, chauves souris….) et domestiques (porc, bétail, chien, chat), hébergeant les



formes trypomastigotes sanguines

HI: insecte hémiptère, famille des Reduviidae, sous famille des Triatominae (genres *Triatoma*, *Rhodnius*, *Panstrongylus*), grosse punaise de 2 à 3 cm, tête allongée, colorations rouge ou orangée des élytres, incapables de voler, se nourrissent sur un hôte au repos

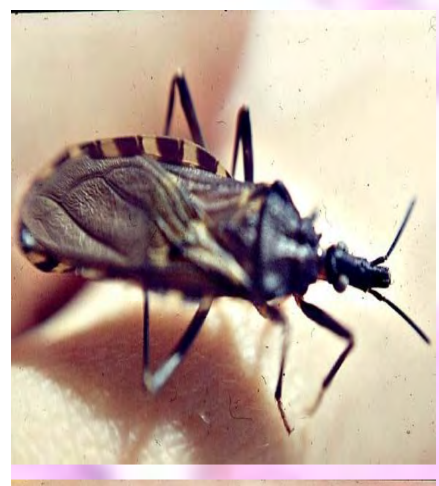


Réduves

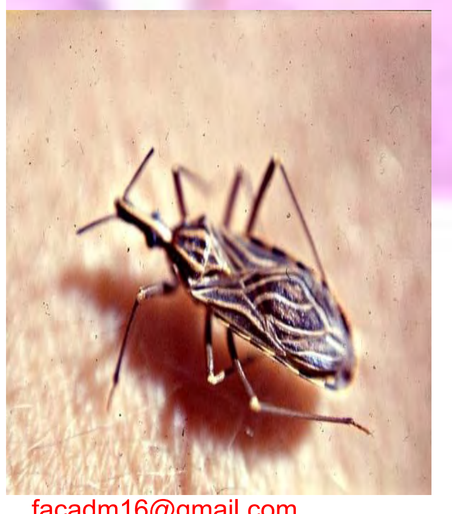




Panstrongylus megistus. **Noter l'implantation des antennes tout prés des yeux, caractéristique du genre**



***Triatoma infestans*. Noter l'insertion des antennes à mi-chemin entre les yeux et l'extrémité antérieure de la tête, caractéristique du genre**



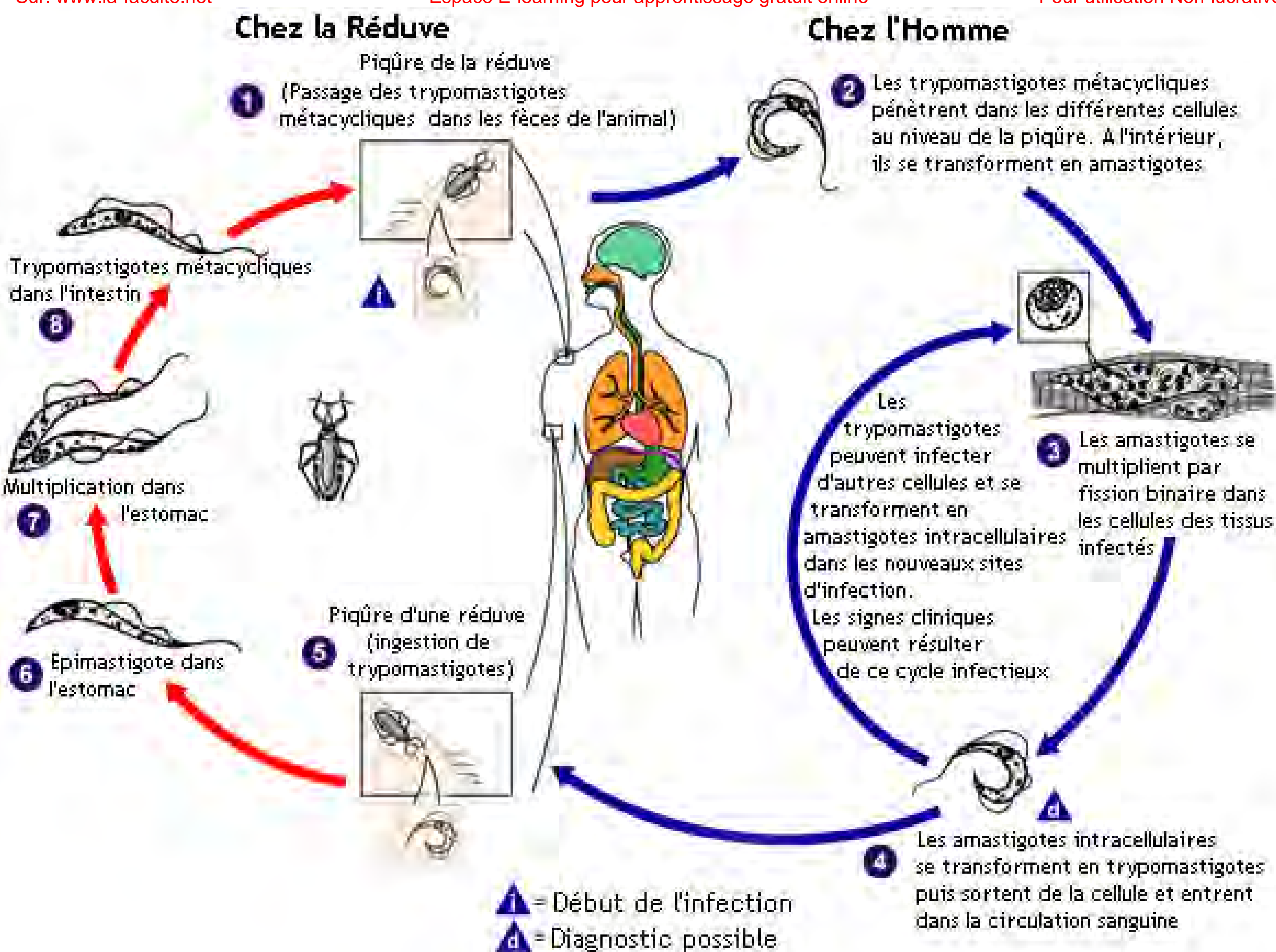
***Rhodnius prolixus*. Noter l'insertion des antennes à l'extrémité antérieure de la tête, caractéristique du genre**

R de **P: animaux sauvages, 150 espèces animales (Au Brésil, Tatous parasités à 100%)**

Les réduves vivent dans les terriers des animaux sauvages, le logement des animaux domestiques et dans les habitations humaines (fentes des murs et des meubles, faux plafond), elles restent à l'abri de la lumière et ne sortent que pour se nourrir, elles supportent l'altitude

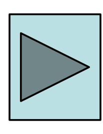




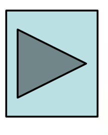


Chez la Réduve
Chez l'Homme
1 Piqûre de la réduve (Passage des trypomastigotes métacycliques dans les fèces de l'animal)
2 Les trypomastigotes métacycliques pénètrent dans les différentes cellules au niveau de la piqûre. A l'intérieur, ils se transforment en amastigotes
3 Les amastigotes se multiplient par fission binaire dans les cellules des tissus infectés
Les trypomastigotes peuvent infecter d'autres cellules et se transforment en amastigotes intracellulaires dans les nouveaux sites d'infection.
Les signes cliniques peuvent résulter de ce cycle infectieux
4 Les amastigotes intracellulaires se transforment en trypomastigotes puis sortent de la cellule et entrent dans la circulation sanguine
5 Piqûre d'une réduve (ingestion de trypomastigotes)
6 Epimastigote dans l'estomac
7 Multiplication dans l'estomac
8 Trypomastigotes métacycliques dans l'intestin
i = Début de l'infection
d = Diagnostic possible

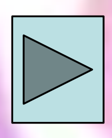
pathogénie



Destruction lente des cellules musculaires par la forme amastigote



Sécrétion d'une toxine neurotrope qui amène une diminution de la conduction



Formation de fibrose par processus immun

Clinique



L'infection chez l'homme évolue en trois phases

La phase aiguë: est inconstante, marquée par une *insuffisance cardiaque aiguë* ou l'*encéphalopathie chagasique* ,méningite accompagnée de convulsions. Le décès peut donc survenir dès ce stade.

La phase silencieuse ou indeterminee: toutes les manifestations cliniques et paracliniques disparaissent. Après plusieurs années s'installe insidieusement

la phase chronique, surtout chez les hommes jeunes.

Signes fonctionnels de la phase chronique



Méga côlon





Cardiomégalie et aneurisme apical

Le diagnostic biologique

a) En période aiguë

- l'isolement du trypanosome est fait sur la goutte épaisse.
- Les sérologies peuvent être employées

b) En période chronique ou dans les enquêtes épidémiologiques

Le parasite n'est pas retrouvé et l'on doit alors utiliser les multiples réactions sérologiques dont les meilleures sont l'immunofluorescence indirecte et l'ELISA

xénodiagnostic

Un autre moyen de diagnostic est le xénodiagnostic :c'est la recherche de trypanosomes dans les déjections de réduves 20 jours après qu'elles aient piqué un malade.



Le traitement

traitement curatif

Ils sont *surtout actifs dans la phase aiguë*:

-nifurtimox (Lampit) : *10 mg /kg/j en 3X pendant 3 mois*

-benznidazole (Radanil (:*5 à 7 mg/kg/j pendant 1 mois*

***En phase chronique:c'est la chirurgie des mégaorganes qui doit être envisagée* quand elle est possible, et le *traitement de l'insuffisance cardiaque*.**

traitement préventif

Il repose sur la *lutte antivectorielle* par les insecticides appropriés et en le *dépistage des sujets atteints.*

Prophylaxie

La lutte contre l'affection est compliquée par un réservoir animal important

L'amélioration de l'habitat et les insecticides peuvent faire disparaître au moins momentanément les réduves.

La transmission par transfusion peut être limitée par dépistage sérologique des donneurs

Contrairement aux trypanosomes africains" ,*Trypanosoma Cruzi* " présente peu de variations antigéniques et la mise au point d'un vaccin semble possible.

Si l'on doit passer la nuit dans un village d'une région infestée, il vaut mieux dormir sous une tente que dans une maison en terre .

Nouvelle forme de trypanosomose humaine en Inde

Premier cas au monde de ***Trypanosoma evansi**:* Fermier de 40 ans en contact avec le bétail District de Chandrapur, État de Maharashtra

Symptômes: Épisodes fébriles depuis automne 2004 ;Trouble de sensibilité

Frottis: *T. Évansi ;* LCR négatif donc atteinte lymphatico sanguine

Trouvé chez le cheval: Anthroponisation??

Transmis par tabanidés ou stomoxes

Quelques cas de porteur de trypanosomes animaux non prouvés.

Tx: Suramine: Guérison

Janvier 2005 2ième cas à Calcutta: Décès

??? Cas isolés, phénomène rare et inconnu ou phénomènes émergents???

MERCI DE VOTRE ATTENTION